

## 明 細 書

### 6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製造法

#### 技術分野

- [0001] 本発明は、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを製造する方法に関する。

#### 背景技術

- [0002] 6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンは、抗癌剤として有用な6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)-4-(3-エチニルフェニル)アミノキナゾリン塩酸塩の合成中間体として知られている(特許文献1)。
- [0003] 特許文献2には、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸アンモニウムとを反応させて6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを得る方法が記載されていて、この反応の収率は、80. 5%と記載されている。

特許文献1: 米国特許第5, 747, 498号明細書

特許文献2: 特開2002-293773号公報

#### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明は、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルから高い収率で6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを得る方法を提供することを主な目的とする。本発明はさらに、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルを出発化合物として、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを高収率で得ることのできる、工業的に好適な製法を提供することも、その目的とする。

#### 課題を解決するための手段

- [0005] 本発明は第一に、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸化合物とをカルボン酸アンモニウムの存在下にて反応させることからなる6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製造法にある。
- [0006] 本発明は第二に、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを金属触媒の存在下にて反応させて2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)

安息香酸エチルを得る工程、そして、該2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸化合物とをカルボン酸アンモニウムが存在下にて反応させて6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする工程を順次実施することからなる、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製造法にある。

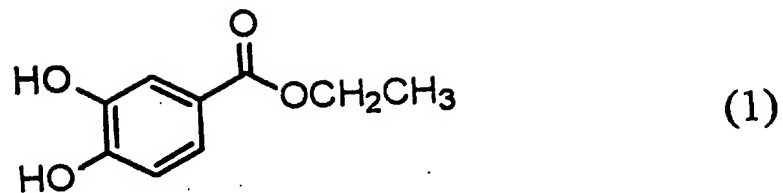
[0007] 本発明は第三に、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを硫酸の存在下にて反応させて、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを得る工程、該4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを金属触媒の存在下にて反応させて2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを得る工程、そして、該2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸化合物とをカルボン酸アンモニウムが存在下にて反応させて6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする工程を順次実施することからなる、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製造法にある。

[0008] 本発明は第四に、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルと2-クロロエチルメチルエーテルとを塩基の存在下にて有機溶媒中で反応させて、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを得る工程、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを硫酸の存在下にて反応させて、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを得る工程、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを金属触媒の存在下にて反応させて2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを得る工程、そして、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸化合物とをカルボン酸アンモニウムが存在下にて反応させて6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする工程を順次実施することからなる、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製造法にある。

[0009] 次に、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルを出発化合物として、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンを得るまでに関与する化合物の化学式を示す。

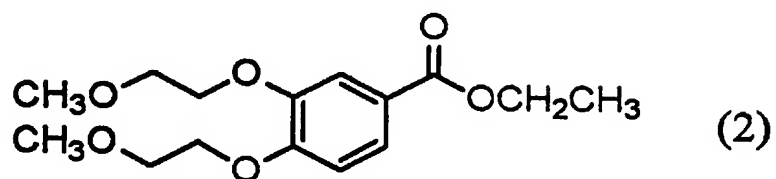
[0010] 3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルは下記式(1)で表わされる。

[0011] [化1]



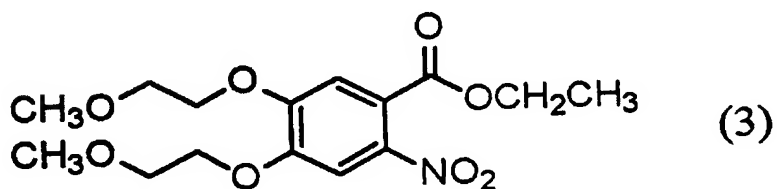
[0012] 3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルは下記式(2)で表わされる。

[0013] [化2]



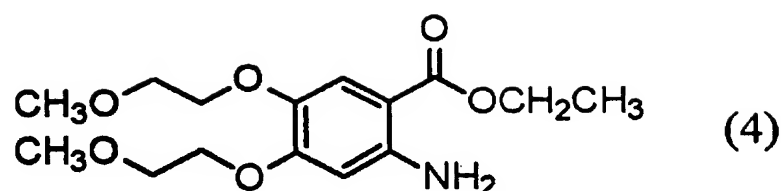
[0014] 4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルは下記式(3)で表わされる。

[0015] [化3]



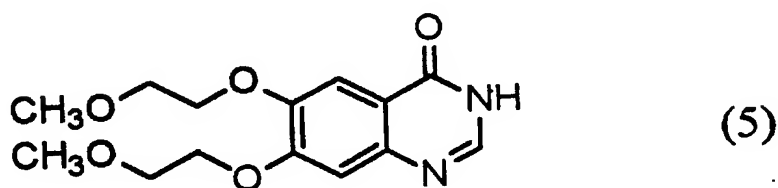
[0016] 2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルは下記式(4)で表わされる。

[0017] [化4]



[0018] 6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンは下記式(5)で表わされる。

[0019] [化5]



### 発明を実施するための最良の形態

[0020] 次に、本発明の6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製法を、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルと2-クロロエチルメチルエーテルとを塩基の存在下にて有機溶媒中で反応させて、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを得る工程[第一工程]、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを硫酸の存在下にて反応させて、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを得る工程[第二工程]、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを金属触媒の存在下にて反応させて2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを得る工程[第三工程]、そして、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸化合物とをカルボン酸アンモニウムの存在下にて反応させて6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする工程[第四工程]を順次実施することからなる方法を例にとって詳しく説明する。

## [0021] (A)第一工程

第一工程は、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルと2-クロロエチルメチルエーテルとを塩基の存在下にて有機溶媒中で反応させて、3, 4-(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとする工程である。

[0022] 第一工程において使用する2-クロロエチルメチルエーテルの使用量は、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは1.0〜20モル、更に好ましくは1.1〜10モル、特に好ましくは1.1〜5.0モルである。

[0023] 第一工程において使用する塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられるが、好ましくはアルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、更に好ましくはアルカリ金属炭酸塩、特に好ましくは炭酸カリウムが使用される。なお、これらの塩基は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

[0024] 塩基の使用量は、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは1.0〜20モル、更に好ましくは1.1〜10モル、特に好ましくは1.1〜5.0モルである。

[0025] 第一工程において使用する有機溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t*-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類；N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類；N, N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類が挙げられるが、好ましくはケトン類、ニトリル類、アミド類が使用される。なお、これらの有機溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

[0026] 有機溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1gに対して、好ましくは1〜100g、更に好ましくは2〜20gである。

- [0027] 第一工程は、例えば、不活性ガスの雰囲気下、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル、2-クロロエチルメチルエーテル、塩基及び有機溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20〜200℃、更に好ましくは40〜120℃であり、反応圧力は特に制限されない。
- [0028] 第一工程によって3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルが得られるが、これは、例えば、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって、一旦単離・精製した後に第二工程に使用しても良いが、単離・精製を行わずに、そのまま又は第二工程で使用する溶媒に切り換えた後に、第二工程に使用しても構わない。
- [0029] (B) 第二工程
- 第二工程は、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを硫酸の存在下にて反応させて、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルとする工程である。
- [0030] 第二工程において使用する硝酸の量は、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは1.0〜50モル、更に好ましくは2.0〜10モルである。なお、硝酸の濃度は、好ましくは40〜90質量%、更に好ましくは50〜70質量%である。
- [0031] 第二工程は溶媒の存在下で行うのが好ましく、使用する溶媒としては、反応を阻害しないものならば特に限定されず、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸等のカルボン酸類が挙げられるが、好ましくは酢酸が使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。
- [0032] 前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性により適宜調節するが、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1gに対して、好ましくは1〜50g、更に好ましくは1.1〜20gである。
- [0033] 第二工程は、例えば、不活性ガスの雰囲気下、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル、硝酸、硫酸及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは20〜90℃、更に好ましくは30〜80℃、特に好ましくは45〜75℃であり、反応圧力は特に制限されない。

[0034] 第二工程によって4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルが得られるが、これは、例えば、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製した後に第三工程に使用しても良いが、単離・精製を行わずに、そのまま又は第三工程で使用する溶媒に切り換えた後に、第三工程に使用しても構わない。

[0035] (C) 第三工程

第三工程は、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを金属触媒の存在下にて反応させて、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとする工程である。

[0036] 第三工程において使用する金属触媒としては、パラジウム、白金及びニッケルからなる群より選ばれる少なくともひとつの金属原子を含むものであり、具体的には、例えば、パラジウム／炭素、パラジウム／硫酸バリウム、水酸化パラジウム／炭素、白金／炭素、硫化白金／炭素、パラジウム-白金／炭素、酸化白金、ラネーニッケル等が挙げられるが、好ましくはパラジウム／炭素、白金／炭素、硫化白金／炭素、ラネーニッケルが使用される。特に好ましいのは、白金／炭素触媒である。なお、これらの金属触媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

[0037] 金属触媒の使用量は、金属原子換算で、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル1gに対して、好ましくは0.1～1000mg、更に好ましくは0.5～500mgである。金属触媒として、担体に担持された金属を用いる場合、その担持量は1～2.9質量%の範囲の量とすることが好ましい。

[0038] 水素の使用量は、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは3～50モル、更に好ましくは3～10モルである。

[0039] 第三工程の反応は溶媒の存在で行うのが好ましく、使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；酢酸メチル、酢酸エチル、プロピオン酸メチル等のカルボン酸エステル類；ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、カ

ルボン酸エステル類、更に好ましくはメタノール、エタノール、が使用される。なお、これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

- [0040] 溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル1gに対して、好ましくは1-100g、更に好ましくは2-30gである。
- [0041] 第三工程の反応は、例えば、水素ガスの存在下(不活性ガスで希釈されていても良い)にて、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル、金属触媒及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0-300℃、更に好ましくは20-200℃であり、反応圧力は、好ましくは0.1-10MPa、更に好ましくは0.1-2MPaである。
- [0042] 最終生成物である2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルは、反応終了後、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、晶析、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製した後に第四工程に使用しても良いが、単離・精製を行わずに、そのまま又は第四工程で使用する溶媒に切り換えた後に、第四工程に使用しても構わない。
- [0043] (D) 第四工程
- 第四工程は、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸化合物とをカルボン酸アンモニウム存在下にて反応させて、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする工程である。
- [0044] 第四工程の反応において使用するギ酸化合物としては、例えば、ギ酸;ギ酸メチル、ギ酸エチル等のギ酸エステル(例、ギ酸と炭素原子数1-6の低級アルコールとのエステル)類;オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチル等のオルトギ酸エステル(例、オルトギ酸と炭素原子数1-6の低級アルコールとのエステル)類等が挙げられるが、好ましくはギ酸エステル、オルトギ酸エステル、更に好ましくはオルトギ酸エステル、特に好ましくはオルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルが使用される。
- [0045] 前記ギ酸化合物の使用量は、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは1.0-30モル、更に好ましくは1.1-10モルである。



- [0046] 第四工程の反応において使用するカルボン酸アンモニウムとしては、例えば、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、プロピオン酸アンモニウム等の脂肪族カルボン酸アンモニウム類(脂肪族カルボン酸の代表例は、炭素原子数1〜6の脂肪族カルボン酸);安息香酸、ジクロロ安息香酸等の芳香族カルボン酸アンモニウム類(芳香族カルボン酸の代表例は、炭素原子数7〜12の芳香族カルボン酸)が挙げられるが、好ましくは脂肪族カルボン酸アンモニウム、更に好ましくはギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウム、特に好ましくは酢酸アンモニウムである。なお、これらのカルボン酸アンモニウムは、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。
- [0047] カルボン酸アンモニウムの使用量は、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1モルに対して、好ましくは1.0〜30モル、更に好ましくは1.1〜10モルである。
- [0048] 第四工程の反応は溶媒の存在下又は非存在下において行われる。使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に限定されず、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール、t-ブチルアルコール等のアルコール類;N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類;N, N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素類;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類;ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素類;塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類等;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類;ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が挙げられるが、好ましくはアルコール類、アミド類、ニトリル類、更に好ましくはメタノール、エタノール、N, N'-ジメチルイミダゾリジノン、アセトニトリルが使用される。これらの溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。
- [0049] 溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等によって適宜調節するが、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1gに対して、好ましくは0〜50g、更に好ましくは0〜20g、特に好ましくは0〜5gである。
- [0050] 第四工程の反応は、例えば、不活性ガスの雰囲気にて、カルボン酸アンモニウム、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル、ギ酸化合物及び溶媒を混合して攪拌させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは4

0ー200℃、更に好ましくは50ー150℃であり、反応圧力は特に制限されない。

[0051] 最終生成物である6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンは、反応終了後、例えば、抽出、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

[0052] 次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

### 実施例

[0053] [製造例1] 3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルの合成

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積20Lのガラス製反応器に、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル1300g(7. 14モル)、2-クロロエチルメチルエーテル2324g(21. 4モル)、炭酸カリウム2958g(21. 4モル)及びN, N-ジメチルホルムアミド6500mLを加え、攪拌しながら90ー100℃で9時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後に濾過し、アセトン6500mLで洗浄した。次いで、濾液を濃縮後、酢酸エチル3900mL及び飽和炭酸ナトリウム水溶液3900mLを加えて分液し、有機層(酢酸エチル層)を飽和塩化ナトリウム水溶液3900mLで2回洗浄し、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを含有する混合液を得た。該混合液を高速液体クロマトグラフィーで分析(絶対定量法)したところ、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルが2023g生成していた(反応収率:95%)。この混合液に酢酸3939mLを加えた後、減圧下で濃縮して酢酸エチルを留去し、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを含有する酢酸溶液を得た。

[0054] [製造例2] 4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルの合成

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積20Lのガラス製反応器に、製造例1で合成した3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル2023g(6. 78モル)を含有する酢酸溶液を加え、室温にて攪拌しながら、ゆるやかに濃硫酸318g(3. 18モル)を滴下した。その後、60ー70℃まで昇温して、攪拌しながらゆるやかに69質量%硝酸1857g(20. 34モル)を滴下し、同温度にて2時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、20質量%塩化ナトリウム水溶液5200mL及びトルエン5200mLを加えて分液し、有機層(トルエン層)を1モル/L水酸化ナトリウム7800mLで2回、20質量%塩化ナトリウム水溶液7800mLで2回の順で洗浄した。次いで、有機

層を減圧下で濃縮し、橙色液体として、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル2328gを得た(単離収率:100%)。

[0055] [製造例3] 2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルの合成

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積20Lのガラス製反応器に、製造例2で合成した4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチル2328g(6.78モル)、2質量%白金/炭素118g(50wet品(エヌ・イー・ケムキャット製);白金金属原子として6.0mミリモル)及びメタノール9440mLを加え、水素雰囲気下、攪拌しながら50-60℃で6時間反応させた。反応終了後、反応液を室温まで濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、橙色液体として2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1960gを得た(単離収率:92%)。

[0056] [製造例4] 6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの合成

攪拌装置、温度計及び還流冷却器を備えた内容積20Lのガラス製反応器に、製造例3で合成した2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチル1600g(5.11モル)、オルトギ酸メチル1626g(15.3モル)、酢酸アンモニウム1181g(15.3モル)及びメタノール4800mLを加え、攪拌しながら還流条件下(60-70℃)で7時間反応させた。反応終了後、反応液を60℃まで冷却しメタノール4800mLを加えて同温度で30分間攪拌、更に0-5℃まで冷却し1時間攪拌した。その後、濾過して、白色結晶として、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オン1373gを得た(単離収率:91%)。

なお、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル基準の総合収率は80%であった。

## 請求の範囲

- [1] 2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸化合物とをカルボン酸アンモニウムが存在下にて反応させることからなる6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製造法。
- [2] 4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを金属触媒の存在下にて反応させて2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを得る工程、そして、該2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸化合物とをカルボン酸アンモニウムが存在下にて反応させて6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする工程を順次実施することからなる、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製造法。
- [3] 3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを硫酸の存在下にて反応させて、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを得る工程、該4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを金属触媒の存在下にて反応させて2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを得る工程、そして、該2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸化合物とをカルボン酸アンモニウムが存在下にて反応させて6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする工程を順次実施することからなる、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製造法。
- [4] 3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチルと2-クロロエチルメチルエーテルとを塩基の存在下にて有機溶媒中で反応させて、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを得る工程、3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを硫酸の存在下にて反応させて、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを得る工程、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルと水素とを金属触媒の存在下にて反応させて2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルを得る工程、そして、2-アミノ-4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルとギ酸化合物とをカルボン酸アンモニウムが存在下にて反応させて6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンとする工程を順次実施することからなる、6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-オンの製造法。

- [5]      ギ酸化合物が、オルトギ酸エステルである請求項1乃至4のうちのいずれかの項に記載の製造法。
- [6]      カルボン酸アンモニウムが酢酸アンモニウムである請求項1乃至4のうちのいずれかの項に記載の製造法。
- [7]      3, 4-ビス(2-メトキシエトキシ)安息香酸エチルと硝酸とを硫酸の存在下にて反応させて、4, 5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ニトロ安息香酸エチルを得る工程を45〜75℃の反応温度で実施する請求項3もしくは4に記載の製造法。
- [8]      金属触媒が、炭素担体に1〜2.9質量%の白金が担持された触媒である請求項3もしくは4に記載の製造法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010965

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D239/88, C07C67/31, 69/92, C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D239/88, C07C67/31, 69/92, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CASREACT (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-293773 A (Sumika Fine Chemicals Co., Ltd.), 09 October, 2002 (09.10.02), Full text (Family: none)	1-8
Y	WO 03/051849 A1 (Ube Industries, Ltd.), 26 June, 2003 (26.06.03), Full text & JP 2003-183262 A & JP 2003-212862 A	1-8
Y	JP 10-95776 A (Eisai Co., Ltd.), 14 April, 1998 (14.04.98), Particularly, page 30, column 57 & EP 607439 A1 & US 5576322 A & US 5693652 A & US 5801180 A	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 August, 2004 (17.08.04)Date of mailing of the international search report  
31 August, 2004 (31.08.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010965

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03/064399 A1 (Ube Industries, Ltd.), 07 August, 2003 (07.08.03), Full text (Family: none)	1-8
A	WRIGHT, Stephen W. et al., Anilinoquinazoline Inhibitors of Fructose 1,6-Bisphosphatase Bind at a Novel Allosteric Site: Synthesis, In Vitro Characterization, and X-ray Crystallography, Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol.45, No.18, pages 3865 to 3877	1-8
A	US 5747498 A (Pfizer Inc.), 05 May, 1998 (05.05.98), Full text (Family: none)	1-8
A	JP 63-162670 A (Mitsui Petrochemical Industries, Ltd.), 06 July, 1988 (06.07.88), Full text & EP 276574 A1 & US 4894475 A	1-8
A	JP 63-126867 A (Mitsui Petrochemical Industries, Ltd.), 30 May, 1988 (30.05.88), Full text (Family: none)	1-8

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D239/88, C07C67/31, 69/92, C07B61/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D239/88, C07C67/31, 69/92, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CASREACT (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2002-293773 A (住化ファインケム株式会社) 2002. 10. 09、全文 (ファミリーなし)	1-8
Y	WO 03/051849 A1 (宇部興産株式会社) 2003. 06. 26、 全文 & JP 2003-183262 A & JP 2003-212862 A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 08. 2004

国際調査報告の発送日

31. 8. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

4C 9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-95776 A (エーザイ株式会社) 1998.04.14、特に 第30頁第57欄 & EP 607439 A1 & US 5576322 A & US 5693652 A & US 5801180 A	1-8
PX	WO 03/064399 A1 (宇部興産株式会社) 2003.08.07、 全文 (ファミリーなし)	1-8
A	WRIGHT, Stephen W. et al., Anilinoquinazoline Inhibitors of Fructose 1,6-Bisphosphatase Bind at a Novel Allosteric Site: Synthesis, In Vitro Characterization, and X-ray Crystallography, Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol. 45, No. 18, pages 3865-3877	1-8
A	US 5747498 A (Pfizer Inc.) 1998.05.05、全文 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 63-162670 A (三井石油化学工業株式会社) 1988.07.06、全文 & EP 276574 A1 & US 4894475 A	1-8
A	JP 63-126867 A (三井石油化学工業株式会社) 1988.05.30、全文 (ファミリーなし)	1-8